

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

28.12.99

P99/7397

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1999年 3月12日

REC'D 18 FEB 2000

WIPO PCT

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第066656号

出願人
Applicant(s):

日本曹達株式会社

09/869458

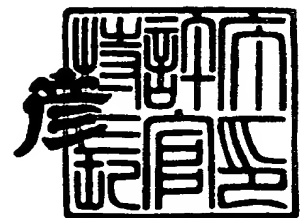
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 2月 4日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特2000-3002755

【書類名】 特許願

【整理番号】 99YM09

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07B 41/04

【発明者】

 【住所又は居所】 新潟県中頸郡中郷村大字藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社
 二本木工場内

 【氏名】 宮澤 靖之

【発明者】

 【住所又は居所】 新潟県中頸郡中郷村大字藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社
 二本木工場内

 【氏名】 寒河江 隆浩

【発明者】

 【住所又は居所】 新潟県中頸郡中郷村大字藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社
 二本木工場内

 【氏名】 山崎 悟

【発明者】

 【住所又は居所】 新潟県中頸郡中郷村大字藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社
 二本木工場内

 【氏名】 舟洞 誠

【特許出願人】

 【識別番号】 000004307

 【氏名又は名称】 日本曹達株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100096482

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 東海 裕作

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 005256

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9721463

【プルーフの要否】 要

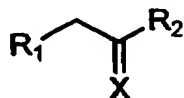
【書類名】明細書

【発明の名称】アクリル酸誘導体の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】一般式 (I)

【化 1】



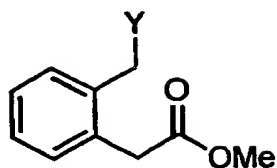
一般式 (I)

(式中、 R_1 は、直鎖もしくは分枝を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、 $\text{R}_3\text{S}(\text{O})_n$ 基、 $\text{R}_4\text{R}_5\text{N}$ 基、 $\text{R}_6\text{C}(=\text{O})$ 基、ニトリル基、ニトロ基、 $\text{R}_7\text{C}(=\text{NR}_8)$ 基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 R_2 、 R_6 、 R_7 は、それぞれ独立に、直鎖もしくは分枝を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 R_3 、 R_4 、 R_5 は、それぞれ独立に、直鎖もしくは分枝を有してもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 R_8 は、直鎖もしくは分枝を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、ニトリル基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 n は、0、1、2のいずれかの整数を表わし、 X は、酸素原子、 NR_9R_{10} を表わし、 R_9 、 R_{10} は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を表わす。) で表わされる活性メチレン化合物をルイス酸、及び塩基存在下で酸エステル又はオルトギ酸エステルを用いてホルミル化する方法。

【請求項 2】塩基が 3 級アミンであることを特徴とする請求項 1 記載のホルミル化する方法。

【請求項 3】一般式 (I) で表わされる化合物が一般式 (II)

【化 2】



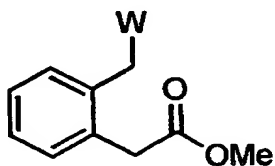
一般式 (I I)

(式中、Yは、ハロゲン原子、置換基を有してもよいフェノキシ基、置換基を有してもよいヘテロアリールオキシ基を表わす。) で表わされる化合物であることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 2 に記載のホルミル化方法。

【請求項 4】 一般式 (I I) で表わされる化合物が 2-[(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル]フェニル酢酸メチルであることを特徴とする請求項 3 に記載のホルミル化方法。

【請求項 5】 一般式 (I I I)

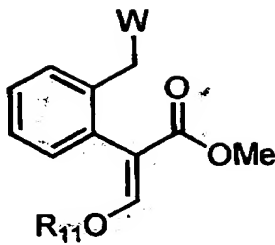
【化 3】



一般式 (I I I)

(式中、Wは置換基を有してもよいフェノキシ基、置換基を有してもよいヘテロアリールオキシ基を表わす。) で表わされる化合物をルイス酸及び塩基存在下、ギ酸エステル又はオルトギ酸エステルを用いることによりホルミル化した後、メトキシメチレンに変換することを特徴とする一般式 (I V)

【化 4】



一般式 (I V)

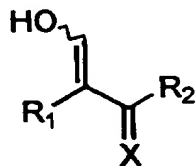
(式中、wは前記と同じ基を表わし、 R_{11} は低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、又はアラルキル基を表わす。) で表わされるアクリル酸誘導体の製造方法。

【請求項 6】塩基が、3級アミンであることを特徴とする請求項 5 記載のアクリル酸誘導体の製造方法。

【請求項 7】一般式 (I I I) で表わされる化合物が、2-[(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル]フェニル酢酸メチルであり、一般式 (I V) で表わされる化合物が、3-メトキシ-2-[2-[(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル]フェニル]アクリル酸メチルである請求項 5 乃至請求項 6 記載のアクリル酸誘導体の製造法。

【請求項 8】一般式 (V)

【化 5】

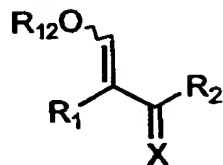


一般式 (V)

(式中、 R_1 及び R_2 は前記と同じ基を表わす。) で表わされるホルミル体を酸触媒下、アルコール $R_{12}OH$ (式中、 R_{12} は、低級アルキル基、シクロアルキル基

、ハロアルキル基、又はアラルキル基を表わす。)と反応させ一般式(VI)

【化6】

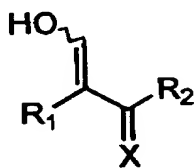


一般式(VI)

(式中、 R_{12} は前記と同じ基を表わす。)で表わされるアクリル酸誘導体の製造方法。

【請求項9】一般式(V)

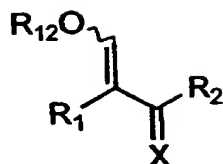
【化7】



一般式(V)

(式中、 R_1 及び R_2 は前記と同じ基を表わす。)で表わされるホルミル体を酸触媒下、アルコール R_{12}OH (式中、 R_{12} は、前記と同じ基を表わす。)及びオルトエステル $\text{R}_{13}\text{C}(\text{OR}_{12})_3$ (式中、 R_{12} は前記と同じ基を表わし、 R_{13} は、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、又はアラルキル基を表わす。)と反応させ一般式(VI)

【化 8】

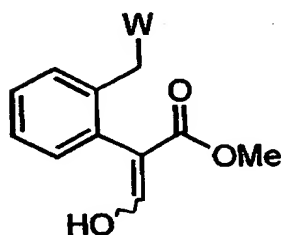


一般式 (V I)

(式中、 R_1 、 R_2 、及び R_{12} は前記と同じ基を表わす。) で表わされるアクリル酸誘導体を製造する方法。

【請求項 10】 一般式 (V) で表わされる化合物が一般式 (V I I)

【化 9】



一般式 (V I I)

(式中、 W は前記と同じ基を表わす。) で表わされる化合物である請求項 8 乃至請求項 9 記載のアクリル酸誘導体の製造方法。

【請求項 11】 一般式 (V I I) で表わされる化合物が、3-ヒドロキシ-2-[2-[(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル]フェニル]アクリル酸メチルである請求項 10 記載のアクリル酸誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、活性メチレン部をルイス酸、塩基の存在下、ホルミル化する方法、ホルミル化後アクリル酸誘導体に変換する方法、及びこの方法を利用して農薬と

して有用なアルコシアクリル酸誘導体を製造する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

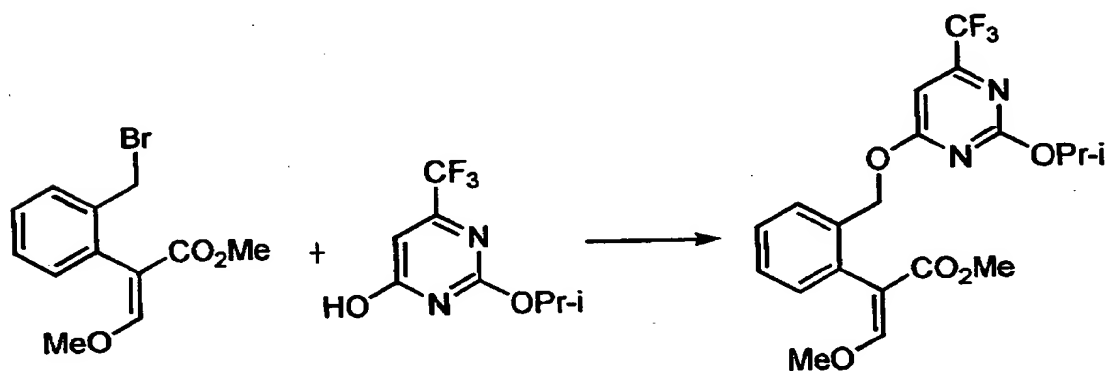
一般式 (I) で表わされる活性メチレン化合物をホルミル化する方法としては、塩基存在下、ギ酸エステルを反応させる方法、又はジメチルホルムアミド・オキシ塩化リンから調整される Vilsmeier 試薬を用いる方法が文献で知られている。

【0003】

一般式 (VI) 又は (VII) で表されるアルコシアクリル酸誘導体の製造方法については、従来いくつかの方法が報告されている。例えば、WO96-16047 号公報には、3-メトキシ-2-(2-ブロモメチルフェニル)アクリル酸メチルと 2-イソプロポキシ-4-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチルピリミジンとを塩基存在下、反応させて合成する方法が記載されている。

【0004】

【化 10】

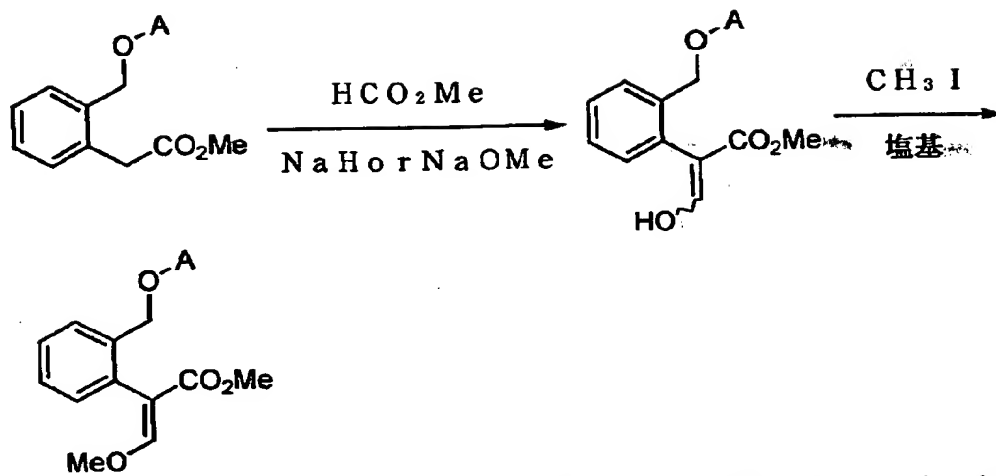


【0005】

特開昭 63-216848 号公報には、下式に示すようにフェニル酢酸エステル誘導体の活性メチレン部を塩基性条件下ホルミル化した後、更に塩基性条件下メチル化して製造する方法が記載されている。

【0006】

【化 11】



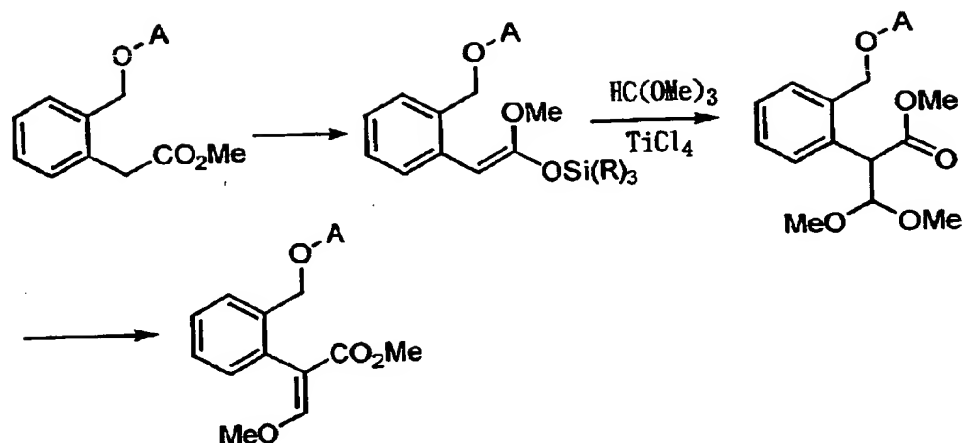
A : 置換基を有していてもよいアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基を表わす。

【0007】

また、同じく特開昭63-216848号公報には、下式に示すようにケテンシリルアセタールにオルトギ酸エステル、四塩化チタンを反応させてアセタール体を製造し、さらに脱アルコールしてメトキシアクリル酸誘導体を製造する方法が記載されている。

【0008】

【化 12】



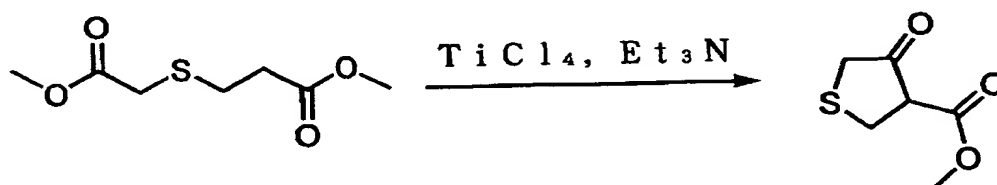
A：置換基を有していてもよいアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基を表わす。

【0009】

また、四塩化チタン、トリエチルアミンのようなルイス酸、塩基を組み合わせ、活性メチレン化合物をエステルを用いてアシル化する反応としては、下式のような反応が知られている。

【0010】

【化 13】



Deshmukh.M.N, et.al.,Synth. Commun., 1996, 26(9), 1657

【0011】

【解決しようとする課題】

活性メチレン化合物をホルミル化する方法として、塩基性条件下での方法は、分子内に塩基により副反応を起こす置換基を有するもの、例えば、2-[(2-イ

ソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル]フェニル酢酸メチルのような化合物の場合には、側鎖の官能基の脱離が先行しホルミル化がうまく進行しない問題がある。

【0012】

塩基性でない条件下の方法では、Vilsmeier試薬を用いる方法、ケテンシリルアセタールからアセタール体を経由する方法が知られている。しかし、Vilsmeier試薬を用いる方法では、試薬をかなり過剰に用いなければ満足のいく収率が得られないなど、工業的な製造方法としては問題がある。また、ケテンシリルアセタールからアセタール体を経由する方法では、原料とするケテンシリルアセタールを合成するために高価なシリル化剤を使用しなければならないし、しばしば隣接する置換基の立体障害により生成が困難であったり、湿気に敏感で安定性に問題が生じることがある。

【0013】

また、一般式(VI)又は(IV)で表わされるアクリル酸誘導体の製造方法として、3-メトキシ-2-(2-ブロモメチルフェニル)アクリル酸メチルを用いる方法では、原料となる臭素体の合成に高価なN-ブロモスクシイミドを用いたり、臭素化効率の悪い臭素を用いなければならず、またアルキル化反応点がピリミジンの3位の窒素と4位に置換した環外酸素との両方に起こる為選択性が低く、目的とする環外酸素で選択的に反応させることは難しく、更に原料臭素体が自己環化する副反応も起こり収率があげることのできない問題がある。

【0014】

本発明は、塩基性でない条件下でも、経済性に優れたホルミル化方法を提供し、更に、ホルミル体をアルコキシメチレン体へ変換することにより、農薬として有用なアクリル酸誘導体を効率よく製造できる方法を提供することにある。

【0015】

【課題を解決するための手段】

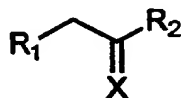
本発明者等は、鋭意検討した結果、ギ酸エステルまたはオルトギ酸エステルをルイス酸、塩基の組み合わせの条件下活性メチレン化合物をホルミル化できると、さらに、この反応を2-置換フェニル酢酸誘導体に適用しホルミル体を得た

後、アルコキシメチレン体に誘導し農薬として有用なアクリル酸誘導体を製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0016】

即ち、本発明は、一般式 (I)

【化 14】



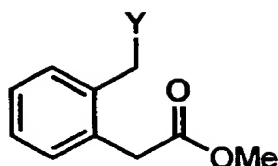
一般式 (I)

(式中、 R_1 、直鎖もしくは分枝を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、 $\text{R}_3\text{S}(\text{O})_n$ 基、 $\text{R}_4\text{R}_5\text{N}$ 基、 $\text{R}_6\text{C}(=\text{O})$ 基、ニトリル基、ニトロ基、 $\text{R}_7\text{C}(=\text{NR}_8)$ 基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 R_2 、 R_6 、 R_7 は、それぞれ独立に、直鎖もしくは分枝を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 R_3 、 R_4 、 R_5 は、それぞれ独立に、直鎖もしくは分枝を有してもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 R_8 は、直鎖もしくは分枝を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、ニトリル基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 n は、0、1、2のいずれかの整数を表わし、 X は、酸素原子、 NR_9R_{10} を表わし、 R_9 、 R_{10} は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を表わす。) で表わされる活性メチレン化合物をルイス酸、及び塩基存在下で酸エステル又はオルト酸エステルを用いてホルミル化する方法に関する。

【0017】

また、塩基が3級アミンであることを特徴とするホルミル化する方法、一般式 (I) で表わされる化合物が一般式 (II)

【化 15】



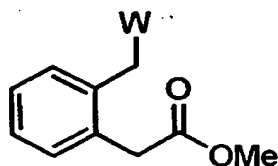
一般式 (I I)

(式中、Yは、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいフェノキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基を表わす。) で表わされる化合物であることを特徴とするホルミル化方法、又は一般式 (I I) で表わされる化合物が 2-[(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル]フェニル酢酸メチルであることを特徴とするホルミル化方法に関する。

【0018】

また、一般式 (I I I)

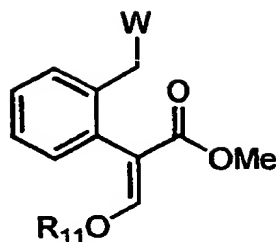
【化 16】



一般式 (I I I)

(式中、Wは置換基を有していてもよいフェノキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基を表わす。) で表わされる化合物をルイス酸及び塩基存在下、ギ酸エステル又はオルトギ酸エステルを用いることによりホルミル化した後、メトキシメチレンに変換することを特徴とする一般式 (I V)

【化 17】



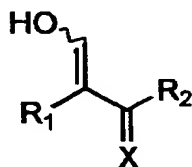
一般式 (IV)

(式中、wは前記と同じ基を表わし、 R_{11} は低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、又はアラルキル基を表わす。) で表わされるアクリル酸誘導体の製造方法、塩基が、3級アミンであることを特徴とするアクリル酸誘導体の製造方法、又は一般式 (III) で表わされる化合物が、2-[(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル]フェニル酢酸メチルであり、一般式 (IV) で表わされる化合物が、3-メトキシ-2-[2-[(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル]フェニル]アクリル酸メチルであるアクリル酸誘導体の製造法に関する。

【0019】

さらに、一般式 (V)

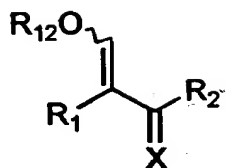
【化 18】



一般式 (V)

(式中、 R_1 及び R_2 は前記と同じ基を表わす。) で表わされるホルミル体を酸触媒下、アルコール $R_{12}OH$ (式中、 R_{12} は、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、又はアラルキル基を表わす。) と反応させ一般式 (VI)

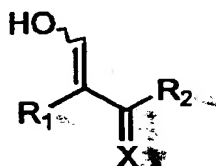
【化 19】



一般式 (V I)

(式中、 R_{12} は前記と同じ基を表わす。) で表わされるアクリル酸誘導体の製造方法、一般式 (V)

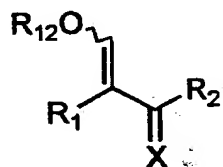
【化 20】



一般式 (V)

(式中、 R_1 及び R_2 は前記と同じ基を表わす。) で表わされるホルミル体を酸触媒下、アルコール $R_{12}OH$ (式中、 R_{12} は、前記と同じ基を表わす。) 及びオルトエステル $R_{13}C(OR_{12})_3$ (式中、 R_{12} は前記と同じ基を表わし、 R_{13} は、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、又はアラルキル基を表わす。) と反応させ一般式 (V I)

【化 21】

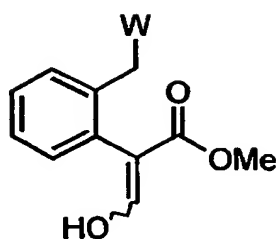


一般式 (V I)

(式中、 R_{12} は前記と同じ基を表わす。) で表わされるアクリル酸誘導体を製造

する方法、一般式 (V) で表わされる化合物が一般式 (V I I)

【化 2 2】



一般式 (V I I)

(式中、Wは前記と同じ基を表わす。) で表わされる化合物であるアクリル酸誘導体の製造方法、または一般式 (V I I) で表わされる化合物が、3-ヒドロキシ-2-[2-[(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル]フェニル]アクリル酸メチルであるアクリル酸誘導体の製造方法に関する。

【0020】

【発明の実施の形態】

一般式 (I) で表わされる化合物のうち、 R_1 は、水素原子、ハロゲン原子、直鎖もしくは分枝を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、 $R_3S(O)_n$ 基、 R_4R_5N 基、 $R_6C(=O)$ 基、ニトリル基、ニトロ基、 $R_7C(=NR_8)$ 基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 R_6 、 R_7 は、それぞれ独立に、直鎖もしくは分枝を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 R_3 、 R_4 、 R_5 は、それぞれ独立に、直鎖もしくは分枝を有してもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 R_8 は、直鎖もしくは分枝を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、ニトリル基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 n は、0、1、2のいずれかの整数を表わす。

【0021】

具体的には、クロル原子、フッ素原子、メチル基、イソプロピル基、メトキシ基、メチルスルフェニル基、メチルスルホニル基、ジメチルアミノ基、メチルメトキシアミノ基、アセチル基、ベンゾイル基、ニトリル基、ニトロ基、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NCH}_3)$ 基、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOCH}_3)$ 基、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NCN})$ 基、フェニル基、2-ピリジル基、ベンジル基等を例示することができる。

【0022】

一般式 (I) で表わされる化合物のうち、 R_2 は、直鎖もしくは分枝を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わす。

具体的には、メチル基、イソプロピル基、メトキシ基、ジメチルアミノ基、フェニル基、2-ピリジル基、ベンジル基等を例示することができる。

【0023】

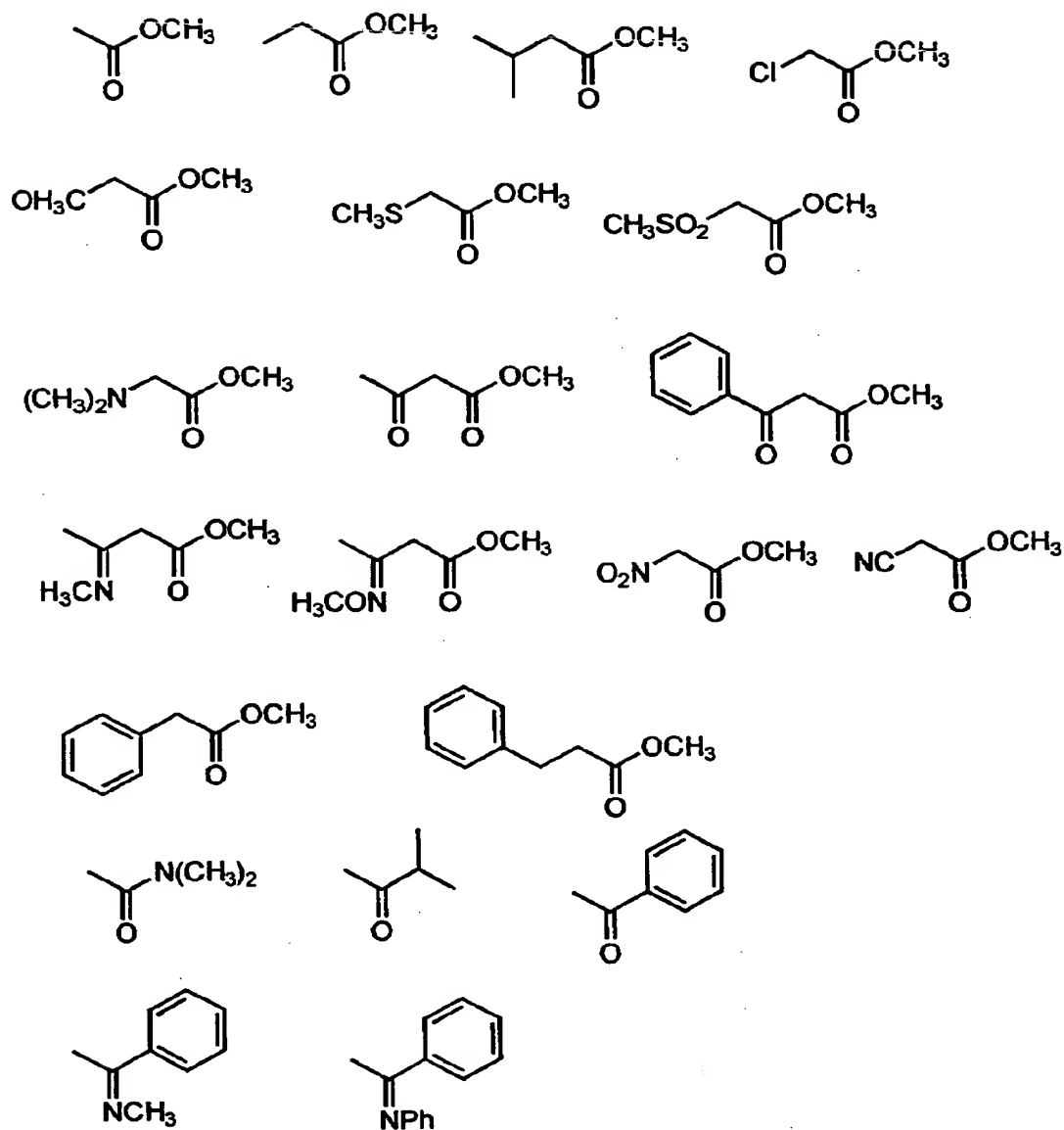
一般式 (I) で表わされる化合物のうち、 X は、酸素原子、 NR_9R_{10} を表わし、 R_9 、 R_{10} は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を表わす。

【0024】

一般式 (I) で表わされる化合物は、具体的に、下式に示すような化合物を例示することができる。

【0025】

【化 23】

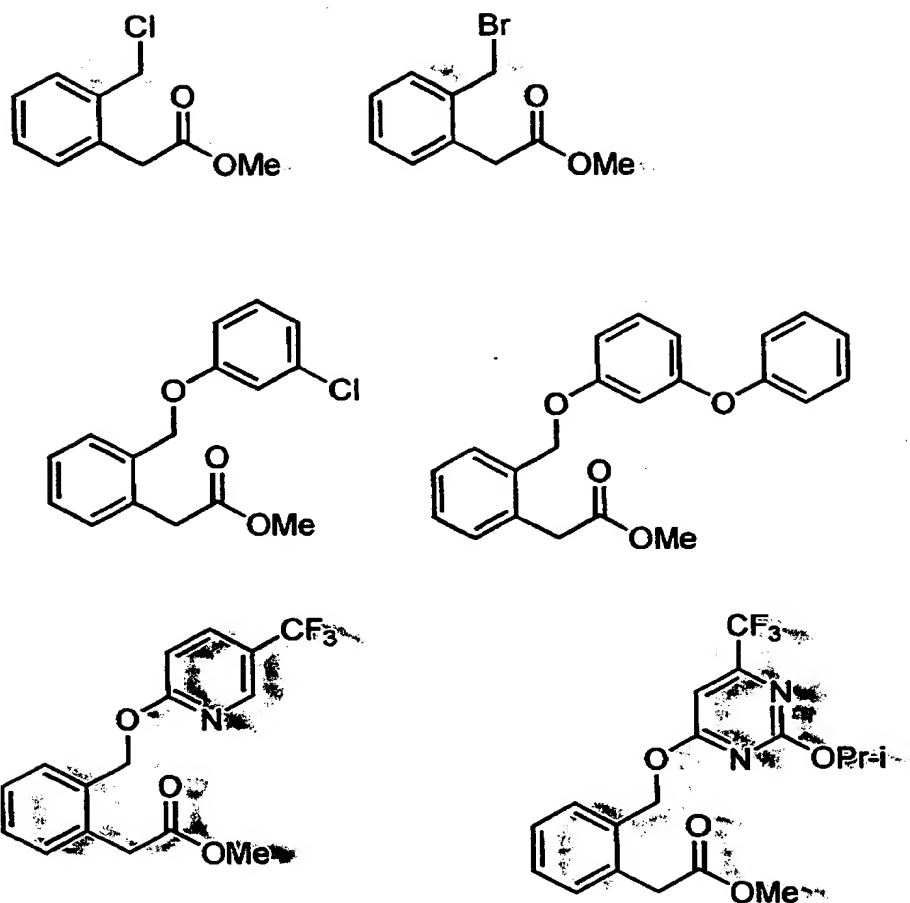


【0026】

特に、一般式 (I I) で表わされる化合物に適用した場合、農薬として有用なアクリル酸誘導体へ誘導することが可能となる。一般式 (I I) で表わされる化合物は、具体的に、下式に示すような化合物を例示することができる。

【0027】

【化 24】



【0028】

一般式 (I) で表わされる化合物をホルミル化する反応は、例えば、乾燥雰囲気下、ルイス酸、反応基質、及びギ酸エステルもしくはオルトギ酸エステルを溶媒に混合し、塩基を添加する方法で行われる。用いるルイス酸を反応基質に対して 1.0～3.0 当量、好ましく 1.2～2.0 当量の範囲で用いる。用いるルイス酸は、特に制限されないが、具体的には、塩化アルミニウム、メチル塩化アルミニウム、四塩化チタン、四塩化スズ、塩化第二鉄、塩化亜鉛、3 弗化ホウ素ジエチルエーテル等を例示することができるが、特に四塩化チタンが好ましい。

【0029】

用いる溶媒は、活性メチレン部分を含まない非プロトン性溶媒であれば特に制

限されないが、特に塩化メチレン、クロロホルム、クロロベンゼン等の塩素系溶媒が好ましい。また、用いる量は、反応基質に対して無溶媒～10 l/モル、好ましくは0.5～1.5 l/モルが好ましい。

【0030】

用いるギ酸エステル又はオルトギ酸エステルのエステル部分は、特に制限されないが、汎用のギ酸エステル又はオルトギ酸エステルが好ましい。具体的には、ギ酸メチル、ギ酸エチル、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル等を例示することができる。用いる量は、反応基質に対して1.0～10.0当量、好ましくは1.2～2.0当量の範囲である。

【0031】

用いる塩基は、特に制限されなく、有機塩基、又は無機塩基とも使用することができる。反応を均一系で行える点で特に有機塩基が好ましく、有機塩基の中でも、3級アミンが特に好ましい。具体的には、トリエチルアミン、トリ n -ブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等を例示することができる。用いる量は、反応基質に対して2.0～6.0当量、好ましくは2.4～4.0当量の範囲である。特に、ルイス酸として四塩化チタンを用いた場合、四塩化チタンの2当量使用するのが好ましい。

【0032】

一般式(I)で表わされる活性メチレン化合物をホルミル化する反応は、 $-20 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-10 \sim 10^{\circ}\text{C}$ の範囲で、反応基質、ルイス酸、ギ酸エステル又はオルトギ酸エステルを混合し、 $-15 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10 \sim 10^{\circ}\text{C}$ の範囲で塩基を添加し、 $-15 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10 \sim 10^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われる。反応基質、ルイス酸、ギ酸エステル又はオルトギ酸エステルを混合する方法は低温であれば、特に制限されないが、ルイス酸溶液中に、ギ酸エステル又はオルトギ酸エステルを添加し、更に反応基質を添加する方法が通常採用される。

【0033】

反応終了後、後処理し、ホルミル体を得ることができる。各種スペクトルを測定した結果、ホルミル体は下式のようなケト-エノール互変異性体の平衡混

合物であり、化合物によってはヒドロキシメチレン体を主生成物で得ることができる。

【0034】

【化25】

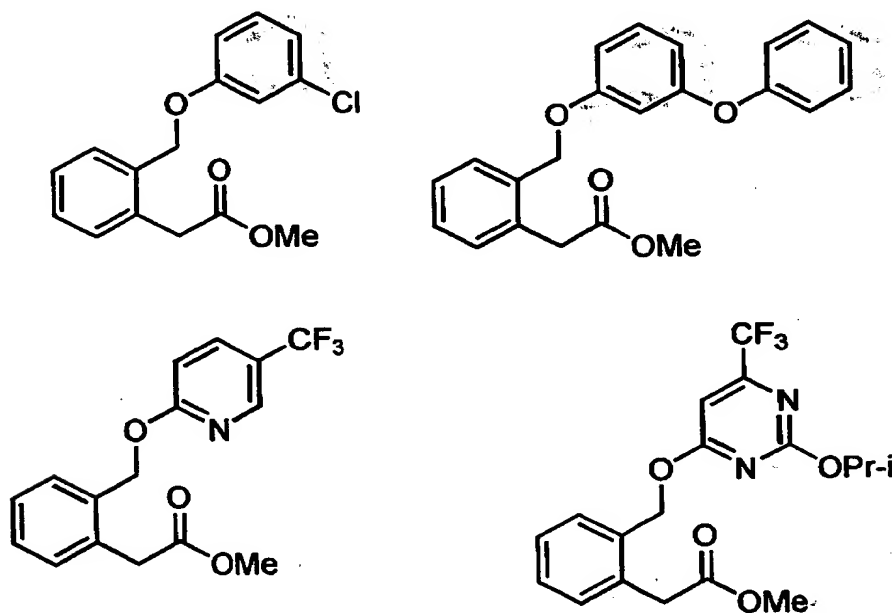


【0035】

一般式 (I I I) で表わされる化合物のうち、Wは、置換基を有していてもよいフェノキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基を表わす。具体的には、下式に示すような化合物を例示することができる。

【0036】

【化26】



【0037】

先の方法によって得られたホルミル体は、塩基性条件下、アルキル化することによりアルコキシメチレン体へ変換することが可能である。例えば、塩基として

水素化ナトリウム、*t*-ブトキシカリウム、水酸化ナトリウム等を用い、通常の有機溶媒中、水、アルコール、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、又は通常の有機溶媒と水の混合溶媒中、沃化メチル、ジメチル硫酸等のアルキル化剤を用いてアルキル化することができる。

【0038】

アルコキシメチレン体へは、塩基性条件下のみならず、酸性条件下、アルコール $R_{12}OH$ 、又はアルコール $R_{12}OH$ 及びオルトエステル $R_{13}C(OR_{12})_3$ と反応させることにより変換することができる。

【0039】

用いるアルコール $R_{12}OH$ としては、具体的には、メタノール、エタノール、イソプロパノール、2-クロロエタノール、1, 1, 1-トリフルオロエタノール、ベンジルアルコール、アリルアルコール、シクロヘキサノール等を例示する事ができる。また、オルトエステル $R_{13}C(OR_{12})_3$ としては、具体的には、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル、オルト酢酸メチル等を例示することができる。

【0040】

反応は導入するアルコールを溶媒とするか、又はベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の酸に不活性溶媒中に導入するアルコールを1当量以上用いて、酸触媒存在下、室温から溶媒の還流温度で行なわれる。得られてくるアクリル酸誘導体(VI)はその立体異性体をほとんど含んでおらず、特に農薬の中間体として有用なE-体のみが生成する特徴を有する。

【0041】

反応は、アセタール誘導体を経て脱アルコールする経路で進行する。従って、アルコールを溶媒として用いない場合、反応系のアルコールを系外に留去しながら反応を行うと効率よく反応が進行する。このアセタール化の反応工程を加速させる目的で一般式 $R_{13}C(OR_{12})_3$ で表されるオルトエステルを触媒量以上共存させることもできる。

【0042】

反応に用いられる酸としてはプロトン酸、ルイス酸のうち特に限定されず一般

的なものを使用できるが、具体的にはp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化スズ、塩化鉄、塩化チタン、アルコキシ塩化チタン、アルコキシチタン、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、硫酸、またはモノ硫酸カリウム等を例示することができ、特に好ましくはp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等をあげることができる。

【0043】

以下、実施例で本反応を詳しく説明するが、必ずしもこれだけに限定されるものではない。

【0044】

【実施例】

実施例 1

窒素雰囲気下、モノクロロベンゼン 20 ml に、四塩化チタン 8.54 g を加えた後、冷却した。-12.5℃で蟻酸メチル 2.70 g をゆっくり滴下した。この滴下には、7分を要し、又発熱の為、内温は0℃迄上昇した。9分攪拌した後、2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル酢酸メチル 11.53 g をモノクロロベンゼン 10 ml に溶かした溶液を-10℃~-6℃で6分間かけて滴下した。更に-5℃で31分間攪拌・熟成した後、トリエチルアミン 9.11 g をゆっくり滴下した。この滴下には、-10~-2℃で27分を要した。このまま、-5℃で30分間攪拌、熟成後、酢酸 1.80 g を-5~1℃で4分かけて滴下して、反応を停止させた後、モノクロロベンゼン 15 ml を加えて、19℃迄昇温させた。この昇温には47分間かかった。次いで、水 12 ml を加え19℃~30℃で75分間攪拌後、分液した。分液した有機層に2N-塩酸を15 ml 加え、25分間攪拌した後、モノクロロベンゼン 4 ml を加えて更に5分間攪拌した後、静置、分液した。この有機層を減圧下加熱して、脱水、留去した後、モノクロロベンゼン 22.76 g を加えて、3-ヒドロキシ-2-((2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルのモノクロロベンゼン溶液を得た。

【0045】

得られた3-ヒドロキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルのモノクロロベンゼン溶液に、オルト蟻酸トリメチル4.14gとメタンスルホン酸0.43gとメタノール3.84gを加えた後加熱し、2時間還流させた。次いで、低沸物を留去しながら、加熱を続けて内温111℃とし、110～111℃で122分間熟成した後、更にメタンスルホン酸0.12gを加えて、110～111℃で熟成90分後、再びメタンスルホン酸0.12gを加えて、110～111℃で熟成90分後、みたびメタンスルホン酸0.12gを加えて110～111℃で30分間熟成させた。室温まで冷却後、モノクロロベンゼン約20mlを加え、68.33gの3-メトキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルのモノクロロベンゼン溶液とした。この溶液を3.37g量り採り、アセトニトリルで希釈し、7.20gとした溶液を高速液体クロマトグラフィーにて定量分析した結果、3-メトキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルは、4.90wt%含有していることがわかった。(反応収率55.9%)

【0046】

実施例2

窒素雰囲気下、四塩化チタン222gをはかり採り、そこに塩化メチレン1000mlを加えた後、-2℃迄冷却した。次いでギ酸メチル70.3gをゆっくり滴下した。この滴下には、28分を要し、内温は-2～3℃であった。更に、2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル酢酸メチル300gを塩化メチレン400mlに溶かした溶液を加え、0℃以下で40分間攪拌した後、トリエチルアミン237gをゆっくり滴下した。この滴下は、内温-5～1℃で90分を要した。このまま0℃以下で30分間攪拌・熟成した後、3N塩酸624mlを加えた。この時発熱し、-2℃から28℃迄内温は上昇した。更に加熱し30℃とし不溶物を充分溶解させた後、静置、分液した。この有機層に水624mlを加えて、再び分液し3-

ヒドロキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルの塩化メチレン溶液を得た。この溶液に硫酸マグネシウムを加えて脱水させた後濾過し、エバポレーターを用いて濾液を濃縮した残渣にメタノール 624 ml を加えて均一溶液とした。この溶液から晶析させた結晶を冷却したメタノール 117 ml にて洗浄後、減圧乾燥させて 170.6 g の 3-ヒドロキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルの結晶を得た。(収率 53.1%)

【0047】

実施例 3 (3-メトキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルの合成)

3-ヒドロキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチル 6.80 g にトルエン 30 ml と水 7.5 ml 更に 50% 塩化ベンジルトリブチルアンモニウム水溶液 0.32 g を加えた後 5℃迄冷却した。次いでジメチル硫酸 3.78 g を加えた後、25% 水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり滴下した。この滴下には、10分を要し、内温は 5~7℃であった。滴下終了後、昇温し 10℃で 1時間更に 20℃で 1時間攪拌・反応させた。この反応液に水 3 ml を加えて分液した後、再びトルエン層に水 7.5 ml を加えて分液した。この有機層に硫酸マグネシウムを加えて脱水させた後濾過し、44.69 g の 3-メトキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルのトルエン溶液を得た。この溶液を高速液体クロマトグラフィにて定量分析した結果、目的物は 9.44 wt% 含有していた。(収率 60.0%)

【0048】

比較例 1

2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル酢酸メチル 1.0 g をジメチルホルムアミド 5.2 ml に溶解させ、室温で 60% 水素化ナトリウム 0.11 g を室温にて添加した後、

32～40℃で20分間熟成させた。この時点で、高速液体クロマトグラフィーにおいて既に原料2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル酢酸メチルのピークは消失し、2-イソプロポキシ-4-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチルピリミジンと思われるピークが現れた。この状況に構わず、5℃まで冷却しギ酸メチル2.6mlを2分間で滴下し、5～10℃で183分、10～20℃で130分攪拌、熟成を実施したが変化は無く、目的とする3-ヒドロキシ-2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルは、得られなかった。

【0049】

【発明の効果】

分子内に塩基により容易に副反応を起こす置換基を有するフェニル酢酸誘導体も、塩基性でない条件下で活性メチレン部をホルミル化でき、更に簡便にアルコキシアクリル酸エステル類を製造する方法を提供することができた。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】

塩基性でない条件下でも、経済性に優れた活性メチレン化合物へのホルミル化方法を提供し、更に、ホルミル体をアルコキシメチレン体へ変換することにより、農業として有用なアクリル酸誘導体を効率よく製造できる方法を提供することにある。

【解決手段】

ギ酸エステルまたはオルトギ酸エステルをルイス酸、塩基の組み合わせの条件下活性メチレン化合物をホルミル化できること、さらに、この反応を2-置換フェニル酢酸誘導体に適用しホルミル体を得た後、アルコキシメチレン体に誘導し農業として有用なアクリル酸誘導体を製造できることを見出した。

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第066656号
受付番号	59900228307
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成11年 3月17日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年 3月12日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 4 3 0 7]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 2 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都千代田区大手町 2 丁目 2 番 1 号
氏 名	日本曹達株式会社